

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

NOTIFICATION DE L'ENREGISTREMENT
D'UN CHANGEMENT(règle 92bis.1 et
instruction administrative 422 du PCT)

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

DEMACHY, Charles
Grosset-Fournier & Demachy
20, rue de Maubeuge
F-75009 Paris
FRANCE

Date d'expédition (jour/mois/année) 02 mars 1999 (02.03.99)	NOTIFICATION IMPORTANTE
Référence du dossier du déposant ou du mandataire WOB97AE CNR IMM	
Demande internationale no PCT/FR98/00923	Date du dépôt international (jour/mois/année) 07 mai 1998 (07.05.98)

1. Les renseignements suivants étaient enregistrés en ce qui concerne:		
<input type="checkbox"/> le déposant	<input type="checkbox"/> l'inventeur	<input checked="" type="checkbox"/> le mandataire
<input type="checkbox"/> le représentant commun		
Nom et adresse DEMACHY, Charles Grosset-Fournier & Demachy S.A.R.L. 103, rue La Fayette F-75481 Paris Cedex 10 FRANCE	Nationalité (nom de l'Etat)	Domicile (nom de l'Etat)
	no de téléphone (33.1) 42 81 09 58	
	no de télécopieur (33.1) 42 81 08 71	
	no de télécopieur	
	no de télécopieur	
	no de télécopieur	
2. Le Bureau international notifie au déposant que le changement indiqué ci-après a été enregistré en ce qui concerne:		
<input type="checkbox"/> la personne	<input type="checkbox"/> le nom	<input checked="" type="checkbox"/> l'adresse
<input type="checkbox"/> la nationalité		
<input type="checkbox"/> le domicile		
Nom et adresse DEMACHY, Charles Grosset-Fournier & Demachy 20, rue de Maubeuge F-75009 Paris FRANCE	Nationalité (nom de l'Etat)	Domicile (nom de l'Etat)
	no de téléphone (33.1) 42 81 09 58	
	no de télécopieur (33.1) 42 81 08 71	
	no de télécopieur	
	no de télécopieur	
	no de télécopieur	
3. Observations complémentaires, le cas échéant:		
4. Une copie de cette notification a été envoyée:		
<input checked="" type="checkbox"/> à l'office récepteur	<input type="checkbox"/> aux offices désignés concernés	
<input type="checkbox"/> à l'administration chargée de la recherche internationale	<input checked="" type="checkbox"/> aux offices élus concernés	
<input checked="" type="checkbox"/> à l'administration chargée de l'examen préliminaire international	<input type="checkbox"/> autre destinataire:	

Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse no de télécopieur (41-22) 740.14.35	Fonctionnaire autorisé: Jocelyne Rey-Millet no de téléphone (41-22) 338.83.38
---	---

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

NOTIFICATION D'ELECTION

(règle 61.2 du PCT)

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

United States Patent and Trademark
Office
(Box PCT)
Crystal Plaza 2
Washington, DC 20231
ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

en sa qualité d'office élu

Date d'expédition (jour/mois/année) 16 décembre 1998 (16.12.98)	
Demande internationale no PCT/FR98/00923	Référence du dossier du déposant ou du mandataire WOB97AE CNR IMM
Date du dépôt international (jour/mois/année) 07 mai 1998 (07.05.98)	Date de priorité (jour/mois/année) 07 mai 1997 (07.05.97)
Déposant GUILLET, Jean-Gérard etc	

1. L'office désigné est avisé de son élection qui a été faite:



dans la demande d'examen préliminaire international présentée à l'administration chargée de l'examen préliminaire international le:

23 novembre 1998 (23.11.98)



dans une déclaration visant une élection ultérieure déposée auprès du Bureau international le:

2. L'élection



a été faite



n'a pas été faite

avant l'expiration d'un délai de 19 mois à compter de la date de priorité ou, lorsque la règle 32 s'applique, dans le délai visé à la règle 32.2b).

Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse no de télécopieur: (41-22) 740.14.35	Fonctionnaire autorisé Jocelyne Rey-Millet no de téléphone: (41-22) 338.83.38
--	---

PCT

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

(article 18 et règles 43 et 44 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire WOB97AE CNR IMM	POUR SUITE A DONNER voir la notification de transmission du rapport de recherche internationale (formulaire PCT/ISA/220) et, le cas échéant, le point 5 ci-après	
Demande internationale n° PCT/FR 98/00923	Date du dépôt international (jour/mois/année) 07/05/1998	(Date de priorité (la plus ancienne) (jour/mois/année) 07/05/1997
Déposant CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE ... et al.		

Le présent rapport de recherche internationale, établi par l'administration chargée de la recherche internationale, est transmis au déposant conformément à l'article 18. Une copie en est transmise au Bureau international.

Ce rapport de recherche internationale comprend 6 feuilles.

☒ Il est aussi accompagné d'une copie de chaque document relatif à l'état de la technique qui y est cité.

1. Base du rapport

a. En ce qui concerne la langue, la recherche internationale a été effectuée sur la base de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée, sauf indication contraire donnée sous le même point.

☐ la recherche internationale a été effectuée sur la base d'une traduction de la demande internationale remise à l'administration.

b. En ce qui concerne les séquences de nucléotides ou d'acides aminés divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), la recherche internationale a été effectuée sur la base du listage des séquences :

☐ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.

☐ déposée avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.

☒ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.

☒ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.

☒ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences présenté par écrit et fourni ultérieurement ne vas pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.

☒ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous forme déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences présenté par écrit, a été fournie.

2. ☐ Il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (voir le cadre I).

3. ☒ Il y a absence d'unité de l'invention (voir le cadre II).

4. En ce qui concerne le titre,

☒ le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant.

☐ Le texte a été établi par l'administration et a la teneur suivante:

5. En ce qui concerne l'abrégé,

☒ le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant

☐ le texte (reproduit dans le cadre III) a été établi par l'administration conformément à la règle 38.2b). Le déposant peut présenter des observations à l'administration dans un délai d'un mois à compter de la date d'expédition du présent rapport de recherche internationale.

6. La figure des dessins à publier avec l'abrégé est la Figure n°

☐ suggérée par le déposant.

☐ parce que le déposant n'a pas suggéré de figure.

☐ parce que cette figure caractérise mieux l'invention.

☒ Aucune des figures n'est à publier.

Cadre I Observations - lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 1 de la première feuille)

Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. ☐ Les revendications n^{os} se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:
2. ☐ Les revendications n^{os} se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:
3. ☐ Les revendications n^{os} sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

Cadre II Observations - lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 2 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

voir feuille supplémentaire

1. ☒ Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.
2. ☐ Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.
3. ☐ Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n^{os}
4. ☐ Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n^{os}

Remarque quant à la réserve

☒ Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.

☐ Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR PCT/ISA/ 210

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs (groupes d') inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. revendications: 1-7 10-20

Revendications 1-6 (partiellement); Revendication 7; revendications 10-20 (partiellement): Analogues peptidiques de Mart1 7-35; utilisation pour la préparation d'un médicament; compositions pharmaceutiques ou diagnostic ou vaccins ou complexes les contenant, anticorps contre les analogues sus-mentionnés, et méthodes et kit pour utiliser les analogues.

2. revendications: 1-6,8,10-20

Revendications 1-6 (partiellement); Revendication 8; revendications 10-20 (partiellement): Analogues peptidiques de M58-66 (peptide antigénique du virus de la grippe); utilisation pour la préparation d'un médicament; compositions pharmaceutiques ou diagnostic ou vaccins ou complexes les contenant, anticorps contre les analogues sus-mentionnés, et méthodes et kit pour utiliser les analogues.

3. revendications: 1-6,9-20

Revendications 1-6 (partiellement); Revendication 9; revendications 10-20 (partiellement): Les analogues peptidiques de NEF 84-92 et GAG 77-85 (peptides antigéniques du virus du SIDA); utilisation pour la préparation d'un médicament; compositions pharmaceutiques ou diagnostic ou vaccins ou complexes les contenant, anticorps contre les analogues sus-mentionnées, et méthodes et kit pour utiliser les analogues.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 98/00923

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07K14/47 C07K14/11 A61K39/145 A61K38/17 G01N33/68

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07K A61K G01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>BENKIRANE, NADIA ET AL: "Exploration of requirements for peptidomimetic immune recognition. Antigenic and immunogenic properties of reduced peptide bond pseudopeptide analogs of a histone hexapeptide"</p> <p>J. BIOL. CHEM. (1996), 271(52), 33218-33224 CODEN: JBCHA3; ISSN: 0021-9258, 1996, XP002053876</p> <p>see page 33221, right-hand column, paragraph 2 - page 33224, left-hand column, paragraph 2</p> <p style="text-align: center;">---</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	1-7, 10-20

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 June 1999

Date of mailing of the international search report

07. 07. 1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fuhr, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 98/00923

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>GUICHARD, GILLES ET AL: "Efficient binding of reduced peptide bond pseudopeptides to major histocompatibility complex class I molecule"</p> <p>J. BIOL. CHEM. (1995), 270(44), 26057-9</p> <p>CODEN: JBCHA3;ISSN: 0021-9258,1995, XP002053877</p> <p>see page 26059, left-hand column, paragraph 3 - right-hand column, paragraph 1</p> <p>---</p>	1-7, 10-20
X	<p>GUICHARD, G. ET AL: "Synthesis and antigenic properties of reduced peptide bond pseudopeptide analogs of a histone H3 hexapeptide"</p> <p>PEPT. RES. (1994), 7(6), 308-21 CODEN: PEREEO;ISSN: 1040-5704,1994, XP002053878</p> <p>see page 319, right-hand column, paragraph 2 - page 321, left-hand column, paragraph 1</p> <p>---</p>	1-7, 10-20
X	<p>C.M. HILL ET AL.: "Exploration of Requirements for Peptide Binding to HLA DRB1*0101 and DRB*0401"</p> <p>JOURNAL OF IMMUNOLOGY, vol. 152, no. 6, 15 March 1994, pages 2890-2898, XP002053879</p> <p>BALTIMORE US</p> <p>see page 2896, right-hand column, paragraph 2 - page 2898, left-hand column, paragraph 1; tables IV,VI,VII</p> <p>---</p>	1-7, 10-20
X	<p>WO 92 02543 A (CYTEL CORP ;SANDOZ LTD (CH); SANDOZ AG (DE)) 20 February 1992</p> <p>see page 7, paragraph 3 - page 9, paragraph 1</p> <p>see page 15, paragraph 2 - page 17, paragraph 2; claims; examples</p> <p>---</p>	1-7, 10-20
X	<p>WO 93 04080 A (JAPAN TOBACCO INC) 4 March 1993</p> <p>see page 7, line 17 - page 8, line 19</p> <p>see page 34, line 20 - page 38, line 3; claims</p> <p>---</p>	1-7
X	<p>WO 96 39443 A (IGEN INC) 12 December 1996</p> <p>see page 7, line 10 - page 10, line 36; claims; examples</p> <p>---</p>	1-7
X	<p>WO 94 05311 A (DEAKIN RES LTD ;COMIS ALFIO (AU); FISCHER PETER (NO); TYLER MARGAR) 17 March 1994</p> <p>see the whole document</p> <p>---</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 98/00923

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 95 24916 A (CENTRE NAT RECH SCIENT ;GUICHARD GILLES (FR); MULLER SYLVIANE (FR)) 21 September 1995 cited in the application see the whole document ---	1
P,A	WO 98 02538 A (AKZO NOBEL NV ;FIGDOR CARL GUSTAV (NL); ADEMA GOSSE JAN (NL)) 22 January 1998 see claims; examples ---	1-8
X	WO 95 29193 A (US HEALTH) 2 November 1995 see page 12, line 4 - line 30; claims ---	1-8, 10-20
P,X	WO 97 34613 A (UNIV VIRGINIA) 25 September 1997 see page 20, line 32 - page 25, line 38; claims; examples; table A ---	1-8, 10-20
X	WO 95 23166 A (DEAKIN RES LTD ;COMIS ALFIO (AU); TYLER MARGARET ISABEL (AU); FISC) 31 August 1995 see page 6, line 38 - page 8, line 4; claims see page 8, line 19 - line 22 -----	1,8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 98/00923

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9202543 A	20-02-1992	AU 8305491 A PT 98501 A US 5679640 A	02-03-1992 29-05-1992 21-10-1997
WO 9304080 A	04-03-1993	CA 2094822 A EP 0556405 A JP 6501961 T	27-02-1993 25-08-1993 03-03-1994
WO 9639443 A	12-12-1996	AU 6100196 A	24-12-1996
WO 9405311 A	17-03-1994	AU 667578 B AU 4934693 A BR 9306984 A CA 2143823 A CN 1091138 A EP 0667786 A HU 71860 A JP 8500829 T NZ 255256 A	28-03-1996 29-03-1994 12-01-1999 17-03-1994 24-08-1994 23-08-1995 28-02-1996 30-01-1996 24-02-1997
WO 9524916 A	21-09-1995	FR 2717081 A EP 0750508 A	15-09-1995 02-01-1997
WO 9802538 A	22-01-1998	AU 3693897 A ZA 9705858 A	09-02-1998 01-09-1998
WO 9529193 A	02-11-1995	US 5874560 A US 5844075 A AU 2395895 A CA 2188432 A EP 0756604 A FI 964235 A JP 10505481 T	23-02-1999 01-12-1998 16-11-1995 02-11-1995 05-02-1997 20-12-1996 02-06-1998
WO 9734613 A	25-09-1997	AU 2424397 A CA 2249390 A EP 0921805 A	10-10-1997 25-09-1997 16-06-1999
WO 9523166 A	31-08-1995	AU 699757 B AU 1748695 A CA 2183977 A EP 0751960 A JP 9509182 T ZA 9501591 A	17-12-1998 11-09-1995 31-08-1995 08-01-1997 16-09-1997 08-12-1995

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

REC'D 01 SEP 1999

WIPO PCT

RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)



Référence du dossier du déposant ou du mandataire WOB 97 CNR IMM	POUR SUITE A DONNER voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416)	
Demande internationale n° PCT/FR98/00923	Date du dépôt international (jour/mois/année) 07/05/1998	Date de priorité (jour/mois/année) 07/05/1997
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB C07K14/00		
Déposant CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE... et al.		

1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.
2. Ce RAPPORT comprend 12 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.
 - ☐ Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).

Ces annexes comprennent feuilles.

3. Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants:

- I ☒ Base du rapport
- II ☒ Priorité
- III ☐ Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
- IV ☒ Absence d'unité de l'invention
- V ☒ Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
- VI ☒ Certains documents cités
- VII ☐ Irrégularités dans la demande internationale
- VIII ☒ Observations relatives à la demande internationale

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 23/11/1998	Date d'achèvement du présent rapport 3 0. 08. 99
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international:  Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. (+49-89) 2399-0 Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Fonctionnaire autorisé Renggli-Zulliger, N N° de téléphone (+49-89) 2399 

**RAPPORT D'EXAMEN
PRELIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR98/00923

I. Base du rapport

1. Ce rapport a été rédigé sur la base des éléments ci-après (*les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées, dans le présent rapport, comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications.*) :

Description, pages:

1-51 version initiale

Revendications, N°:

1-20 version initiale

Dessins, feuilles:

1/15-15/15 version initiale

2. Les modifications ont entraîné l'annulation :

- ☐ de la description, pages :
- ☐ des revendications, n°s :
- ☐ des dessins, feuilles :

3. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

4. Observations complémentaires, le cas échéant :

voir feuille séparée

II. Priorité

1. ☐ Le présent rapport a été formulée comme si aucune priorité n'avait été revendiquée, du fait que les documents suivants n'ont pas été remis dans le délai prescrit :
- ☐ copie de la demande antérieure dont la priorité a été revendiquée.
 - ☐ traduction de la demande antérieure dont la priorité a été revendiquée.
2. ☐ Le présent rapport a été formulée comme si aucune priorité n'avait été revendiquée, du fait que la revendication de la priorité a été jugée non valable.

**RAPPORT D'EXAMEN
PRELIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR98/00923

Pour les besoins du présent rapport, la date de dépôt international indiquée plus haut est donc considérée comme la date pertinente.

3. Observations complémentaires, le cas échéant :

voir feuille séparée

IV. Absence d'unité de l'invention

1. En réponse à l'invitation à limiter les revendications ou à payer des taxes additionnelles, le déposant a

- ☐ limité les revendications.
- ☐ payé des taxes additionnelles.
- ☐ payé des taxes additionnelles sous réserve.
- ☐ ni limité les revendications ni payé des taxes additionnelles.

2. ☒ L'administration chargée de l'examen préliminaire international estime qu'il n'est pas satisfait à l'exigence d'unité d'invention et décide, conformément à la règle 68.1, de ne pas inviter le déposant à limiter les revendications ou à payer des taxes additionnelles.

3. L'administration chargée de l'examen préliminaire international estime que, aux termes des règles 13.1, 13.2 et 13.3,

- ☐ il est satisfait à l'exigence d'unité de l'invention.
- ☒ il n'est pas satisfait à l'exigence d'unité de l'invention, et ce pour les raisons suivantes :

voir feuille séparée

4. En conséquence, les parties suivantes de la demande internationale ont fait l'objet d'un examen préliminaire international lors de la formulation du présent rapport :

- ☒ toutes les parties de la demande.
- ☐ les parties relatives aux revendications n°s .

**RAPPORT D'EXAMEN
PRELIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR98/00923

V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration

Nouveauté	Oui : Revendications 7-9 Non : Revendications 1-6, 10-20
Activité inventive	Oui : Revendications Non : Revendications 1-20
Possibilité d'application industrielle	Oui : Revendications 1-20 Non : Revendications

2. Citations et explications

voir feuille séparée

VI. Certain documents cités

1. Certains documents publiés (règle 70.10)

et / ou

2. Divulgations non écrites (règle 70.9)

voir feuille séparée

VIII. Observations relatives à la demande internationale

Les observations suivantes sont faites au sujet de la clarté des revendications, de la description et des dessins et de la question de savoir si les revendications se fondent entièrement sur la description :

voir feuille séparée

Concernant le point I**Base du rapport***4. Observations supplémentaires :*

Une liste de séquences a été enregistrée avec la présente demande. Celle-ci comprend les séquences ID n°1 à n°4 (pages 1-3).

Concernant le point II**Priorité***3. Observations supplémentaires :*

Le document de priorité relatif à la présente demande n'était pas disponible lors de l'établissement de ce rapport d'examen préliminaire international. En conséquence, le présent examen est basé sur la présomption que toutes les revendications jouissent du droit de priorité dès la date de dépôt du document de priorité (7 mai 1997).

Concernant le point IV**Absence d'unité de l'invention**

Il est fait référence au document suivant :

D1: WO 92 02543 A (CYTEL CORP ; SANDOZ LTD (CH); SANDOZ AG (DE)), 20 février 1992

La demande n'est pas unitaire au sens de la règle 13.1 PCT pour les raisons suivantes : Le concept inventif général reliant le contenu des revendications 1-20 est défini comme des analogues peptidiques (remplacement d'au moins une liaison peptidique par une liaison pseudopeptidique (Ψ) et/ou d'au moins un acide aminé par un acide aminé non protéinogénique) définis en ce qu'ils sont issus d'un peptide/protéine parent capable d'interagir avec les molécules du CMH et leur utilisation dans le cadre de la prévention ou du traitement de pathologies impliquant une réponse immunitaire à médiation cellulaire. Ce concept n'est pas nouveau à la lumière du document D1 qui décrit de nouveaux peptides qui lient le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) et modulent la réponse

immune (page 1, ligne 1-3). Ces peptides sont capable de bloquer l'activation des cellules T spécifiques et la réponse immune *in vitro* et *in vivo* (page 3, lignes 13-15, 25-33). Ces peptides sont modifiés entre autres, par le remplacement de la liaison peptidique, soit par $\Psi(\text{CH}_2\text{NH})$ ou $\Psi(\text{COCH}_2)$ (page 7, lignes 8-9 et 13-23), par exemple, soit par l'introduction d'acides aminés non-naturels (= non-protéinogéniques) (page 6, lignes 24-30). De plus, le but est le même que dans la présente demande i.e. de lier les CMHs et de bloquer l'activation antigène dépendante des lymphocytes T (page 15, lignes 5-7). Ces peptides sont utilisés pour prévenir ou traiter les maladies auto-immunes (page 16, lignes 1-14), comme par exemple, l'arthrite rhumatoïde (page 15, lignes 19-27). Ces maladies sont considérées comme des pathologies impliquant une réponse immunitaire à médiation cellulaire au sens de la présente demande c.f. page 19, lignes 31-37 et Tableau A. C'est pourquoi, le concept défini ci-dessus ne peut pas servir de lien entre le contenu des revendications 1-20.

En conséquence, le contenu des revendications 1-20 comprend 3 inventions distinctes comprenant les caractéristiques techniques suivantes (soulignées) représentant leur contribution à l'état de la technique :

Invention 1 : revendications 1-6 (partiellement), 7, 10-20(partiellement)

Analogues peptidiques de Mart 1 7-35; utilisation pour la préparation d'un médicament; compositions pharmaceutiques, diagnostic, vaccin, complexes les contenant, anticorps contre les analogues sus-mentionnés et méthodes et kit pour utiliser ces analogues.

Invention 2 : revendications 1-6 (partiellement), 8, 10-20(partiellement)

Analogues peptidiques de M58-66; utilisation pour la préparation d'un médicament; compositions pharmaceutiques, diagnostic, vaccin, complexes les contenant, anticorps contre les analogues sus-mentionnés et méthodes et kit pour utiliser ces analogues.

Invention 3 : revendications 1-6 (partiellement), 9, 10-20(partiellement)

Analogues peptidiques de NEF 84-92 et GAG 77-85; utilisation pour la préparation d'un médicament; compositions pharmaceutiques, diagnostic, vaccin, complexes les contenant, anticorps contre les analogues sus-mentionnés et méthodes et kit pour utiliser ces analogues.

C'est pourquoi, l'exigence d'unité de l'invention (règle 13.1 PCT) n'est pas observée, dans

la mesure où il n'existe pas entre les objets des groupes suivants de revendications dépendantes de relation technique portant sur un ou plusieurs éléments techniques particuliers identiques ou correspondants au sens de la règle 13.2 PCT.

Concernant le point V

Déclaration motivée selon la règle 66.2(a)(ii) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

Il est fait référence aux documents suivants :

D1 : WO 92 02543 A (CYTEL CORP ; SANDOZ LTD (CH); SANDOZ AG (DE)),
20 février 1992

D2 : BENKIRANE, NADIA ET AL: 'Exploration of requirements for peptidomimetic immune recognition. Antigenic and immunogenic properties of reduced peptide bond pseudopeptide analogs of a histone hexapeptide' J. BIOL. CHEM. (1996), 271(52),33218-33224.

D3 : GUICHARD, GILLES ET AL: 'Efficient binding of reduced peptide bond pseudopeptides to major histocompatibility complex class I molecule' J. BIOL. CHEM. (1995), 270(44), 26057-9.

D4 : WO 95 29193 A (US HEALTH), 2 novembre 1995.

1. Nouveauté (Article 33(2) PCT) :

1.1. D1 décrit l'utilisation de nouveaux peptides qui lient le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) et modulent la réponse immune (page 1, ligne 1-3). Ces peptides sont capable de bloquer l'activation des cellules T spécifiques (page 15, lignes 5-9) et la réponse immune *in vitro* et *in vivo* (page 3, lignes 13-15, 25-33). Ces peptides sont modifiés entre autres par le remplacement de la liaison peptidique soit par $\Psi(\text{CH}_2\text{NH})$ ou $\Psi(\text{COCH}_2)$ (page 7, lignes 8-9 et 13-23) par exemple, soit par l'introduction d'acides aminés mimétiques (=non-protéinogéniques, non-naturels) (page 6, lignes 24-30). Ces

peptides sont utilisés pour la préparation d'un médicament ou composition pharmaceutique dans un véhicule acceptable (page 16 27-36) pour prévenir (page 18, lignes 15-23) ou traiter (page 18, lignes 1-14) les maladies auto-immunes (page 16, lignes 1-14), comme par exemple, l'arthrite rhumatoïde (page 15, lignes 19-27). Ces maladies sont considérées comme des pathologies impliquant une réponse immunitaire à médiation cellulaire comme définies à la page 19, lignes 31-37 et dans le Tableau A de la présente demande. De plus, le but est le même que dans la présente demande i.e. de lier les CMHs et de bloquer l'activation antigène dépendante des lymphocytes T (page 15, lignes 5-7) par usage de peptides comme antagoniste. L'usage de ces peptides dans des méthodes de diagnostic (page 18, lignes 24-34) est aussi mentionné. En conséquence, le contenu des revendications 1-4, 10-11 n'est pas nouveau.

1.2. Le contenu des revendications 5 et 6 est défini par le procédé d'obtention du produit ("product by process"). Une telle formulation n'est pas autorisée, car il semble possible de définir l'objet de la revendication en terme plus concret, comme, par exemple, en utilisant des caractéristiques structurelles telles que celles de la revendication 1. Le fait qu'un peptide ait été sélectionné en utilisant une méthode de criblage particulière, ne rend pas ce produit différent d'un peptide dont la capacité à former des complexes, entre autres, aurait été déterminée par une autre méthode. C'est pourquoi, le contenu des revendications 5 et 6 n'est pas nouveau par rapport à D1.

1.3. Au vu de D2 et D3 qui décrivent tout les deux l'utilisation de peptides analogues qui se lient au CMH et qui sont utilisés dans le but d'obtenir un vaccin (D2 et D3: Résumé, dernière phrase), le contenu de la revendication 12 n'est pas nouveau.

1.4. Le seul fait d'employer des peptides analogues dans des compositions pharmaceutiques, des vaccins, des méthodes de diagnostics connues ou des kits, ou sous forme de complexe binaire ou ternaire ne suffit pas à rendre le contenu de ces revendications nouveau. Le contenu des revendications 12-20 pourrait être considéré comme nouveau sous réserve que les peptides analogues soient nouveaux.

2. Activité inventive (Article 33(3) PCT)

2.1. Le document D1, qui est considéré comme l'état de la technique le plus proche, décrit

des peptides analogues en ce qu'ils ont au moins une liaison peptidique modifiée ou/et au moins un acide aminé non naturel par rapport au peptide parent. Ces peptides sont capable d'interagir avec les molécules du CMH et son utilisé dans la prévention, le diagnostic et le traitement de maladies impliquant une réponse immunitaire à médiation cellulaire. Le but est de lier les CMHs et de bloquer l'activation antigène dépendante des lymphocytes T (page 15, lignes 5-7). Ces peptides analogues sont utilisés pour prévenir ou traiter les maladies auto-immunes (page 16, lignes 1-14), comme par exemple, l'arthrite rhumatoïde (page 15, lignes 19-27).

La difference entre D1 et la présente demande est l'utilisation de peptides analogues pour le traitement ou la prévention d'autres maladies que l'arthrite rhumatoïde, impliquant une réponse immunitaire de type cellulaire.

A la lumière de D1, le problème à résoudre par la présente invention pourrait être de trouver de nouvelles applications pour ces peptides analogues en modifiant des peptides parents impliqués dans ces autres maladies.

La solutions proposée dans la présente demande est l'utilisation de peptides analogues de peptides parents impliqués dans le mélanome ou les infections virales ou rétrovirales.

Il est clair que d'autres maladies que l'arthrite rhumatoïde impliquent une interaction CMH/peptide/recepteur T, comme les cancers ou les maladies virales. Il paraît évident de choisir comme cible des pathologies comme les tumeurs, le SIDA ou les maladies virales dont le rôle de l'immunité cellulaire dans le mécanisme pathologique fait partie de la connaissance générale commune dans le domaine. Le choix du cancer ou des maladies virales parmi un certain nombre de maladies dans lesquelles la réponse immune à médiation cellulaire joue un rôle, n'implique pas en soi d'activité inventive, comme le démontre le document D1. D1 suggère d'appliquer cette approche pour le virus de la grippe en utilisant une portion de la protéine d'enveloppe (hémagglutinine) d'Influenza, et mentionne sa possible utilisation afin de moduler la réponse immunitaire antigène spécifique qui pourrait être associée avec la maladie (page 2, dernier paragraphe). A la lecture de D1, il semble donc évident pour un homme du métier d'appliquer une stratégie destinée au traitement de maladies autoimmunes, au traitement de différentes pathologies, pour autant qu'elles mettent en jeu une réponse immunitaire de type cellulaire.

Quant au choix du peptide parent lui-même, il se base sur ce qui a été décrit dans l'art

antérieur, comme l'utilisation de MART-1 (c.f. D4: Résumé), par exemple. Une fois la pathologie ciblée, le choix du peptide parent est arbitraire parmi les peptides dont une interaction avec le CMH dans ces maladies a été démontré, ce qui ne témoigne pas non plus d'une activité inventive particulière.

C'est pourquoi, en tenant compte de l'enseignement contenu dans D1 et de la connaissance générale commune du domaine, il semble évident de choisir comme alternatives des maladies impliquant une réponse immunitaire à médiation cellulaire comme le mélanome (MART-1), le virus de la grippe (protéine matrice M) ou le SIDA (NEF et GAG) et par conséquent, les peptides parents correspondants. C'est pourquoi, le contenu des revendications 7-9 n'implique pas d'activité inventive.

Concernant le point VI

Le document de priorité relatif à la présente demande n'était pas disponible lors de l'établissement de ce rapport d'examen préliminaire international. En conséquence, le présent examen est basé sur la présomption que toutes les revendications jouissent du droit de priorité dès la date de dépôt du document de priorité (21 novembre 1997). S'il s'avérait par la suite que cela n'était pas le cas, la demande de brevet suivante (règle 70.10) citée dans le rapport international de recherche pourrait devenir pertinente afin d'établir si l'objet de la présente demande remplit les critères requis par l'Article 33(1) PCT.

Demande n° Brevet n°	Date de publication (jour/mois/année)	Date de dépôt (jour/mois/année)	Date de priorité (valablement revendiquée) (jour/mois/année)
WO 97 34613 A	25 septembre 1997	17 mars 1997	19 mars 1996

Concernant le point VIII

Observations relatives à la demande internationale

1. La formulation "à l'exception de rétro ou rétro-inverso" (revendication 1) n'est pas claire au sens de l'Article 6 PCT, car on ne sait pas si le peptide peut avoir en plus de la modification de la liaison peptidique une modification rétro ou rétro-inverso ou si au

contraire, le peptide peut avoir toutes les modifications citées sauf "rétro et rétro-inverso".

2. Le contenu de la revendication 12 n'est pas exposé de façon suffisamment claire et complète pour que l'homme du métier puisse l'exécuter (Article 5 PCT). La composition du vaccin et ce qu'il doit contenir afin d'induire une production d'anticorps neutralisant n'est pas décrite. De plus, il n'y a aucune indication dans la demande que ces peptides induisent une réponse du type anticorps neutralisants. De plus, il semble qu'aucune marche à suivre permettant de choisir le peptide adéquat dans le but d'obtenir un vaccin, n'est divulguée dans la présente demande. Ceci implique donc de tester tous les peptides candidats et occasionne de ce fait une somme déraisonnable d'expérimentations.

3. Les modifications des peptides parents citées dans la revendications 3 et 4 ne sont pas suffisamment exposées (Article 5 PCT) pour pouvoir être reproduite par l'homme de métier, car la présente demande ne fournit pas assez d'information sur la méthode de synthèse de composés contenant des modifications autres que celles décrites dans les exemples, comme, entre autres, la liaison tétrazole ou oxirane.

4.1 a) Le terme "agoniste" ou "antagoniste" utilisé dans les revendications 10 et 12 est une définition "fonctionnelle" d'un composé, il n'est pas caractérisé par sa structure mais par son effet. Ce type de définition ne concerne pas un composant ou un groupe de composants tangibles mais une multitudes de produits pouvant avoir une composition chimique très différente. C'est pourquoi, ce terme ne définit pas clairement l'objet de la revendication 12, et est contraire à l'article 6 PCT.

b) La présente demande n'apporte pas, et ceci tient compte des connaissances générales du domaine, de concept technique susceptible d'être généralisé et de rendre accessible à l'homme du métier la multitude de variantes couvertes par cette définition "fonctionnelle". La demande ne décrit pas d'exemple d'un composé agoniste pouvant être utilisé dans un vaccin. Il n'y a pas non plus de composé clairement indiqué ou de méthode de "design" à la disposition de l'homme de métier avec lesquels l'effet désiré pourrait être obtenu. En conséquence, l'objet de la revendication 12 est considéré comme une invitation à entreprendre un programme de recherche qui ne peut être mis en pratique sans une somme déraisonnable d'expérimentations. En conséquence, l'objet de la revendication 12 n'est pas suffisamment exposé au sens de l'Article 5 PCT.

4.2 Le terme "partiel" est vague (Article 6 PCT) car il ne définit aucune limite et ne se réfère à aucun standard.

5. Le terme "notamment" employé dans les revendications 3, 5-10, 13, 15, 19-20 n'introduit pas d'effet limitatif sur la portée de la revendication, ce qui revient à dire que la caractéristique qui suit une telle expression doit être considérée comme entièrement facultative (Article 6 PCT).

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference WOB 97 CNR IMM	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/FR98/00923	International filing date (<i>day/month/year</i>) 07 May 1998 (07.05.1998)	Priority date (<i>day/month/year</i>) 07 May 1997 (07.05.1997)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07K 14/00		
Applicant CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE		

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>12</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of _____ sheets.</p>
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input checked="" type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input checked="" type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input checked="" type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input checked="" type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p>

Date of submission of the demand 23 November 1998 (23.11.1998)	Date of completion of this report 30 August 1999 (30.08.1999)
Name and mailing address of the IPEA/EP European Patent Office D-80298 Munich, Germany Facsimile No. 49-89-2399-4465	Authorized officer Telephone No. 49-89-2399-0

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR98/00923

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.)*:

☐ the international application as originally filed.

☒ the description, pages 1-51, as originally filed,
pages _____, filed with the demand,
pages _____, filed with the letter of _____,
pages _____, filed with the letter of _____.

☒ the claims, Nos. 1-20, as originally filed,
Nos. _____, as amended under Article 19,
Nos. _____, filed with the demand,
Nos. _____, filed with the letter of _____,
Nos. _____, filed with the letter of _____.

☒ the drawings, sheets/fig 1/15-15/15, as originally filed,
sheets/fig _____, filed with the demand,
sheets/fig _____, filed with the letter of _____,
sheets/fig _____, filed with the letter of _____.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

☐ the description, pages _____

☐ the claims, Nos. _____

☐ the drawings, sheets/fig _____

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

See Supplemental Box

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/FR 98/00923

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.)*:

4. Additional observations:

A list of sequences was registered with this application.
This comprises the sequences ID No.1 to No.4 (pages 1-3).

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR98/00923

II. Priority

1. ☐ This report has been established as if no priority had been claimed due to the failure to furnish within the prescribed time limit the requested:
- ☐ copy of the earlier application whose priority has been claimed.
 - ☐ translation of the earlier application whose priority has been claimed.
2. ☐ This report has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid.

Thus for the purposes of this report, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.

3. Additional observations, if necessary:

See Supplemental Box

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR98/00923

IV. Lack of unity of invention

1. In response to the invitation to restrict or pay additional fees the applicant has:

- ☐ restricted the claims.
- ☐ paid additional fees.
- ☐ paid additional fees under protest.
- ☐ neither restricted nor paid additional fees.

2. ☒ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose, according to Rule 68.1, not to invite the applicant to restrict or pay additional fees.

3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rules 13.1, 13.2 and 13.3 is

- ☐ complied with.
- ☒ not complied with for the following reasons:

See Supplemental Box

4. Consequently, the following parts of the international application were the subject of international preliminary examination in establishing this report:

- ☒ all parts.
- ☐ the parts relating to claims Nos. _____

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: II, IV

Concerning box II**3. Additional Observations:**

The priority document relating to the present application was not available during the establishment of this International Preliminary Examination Report. As a result, this examination is based on the assumption that all the claims have the right of priority from the date on which the priority document was filed (7 May 1997).

Concerning box IV**Lack of unity of invention**

Reference is made to the following documents:

D1: WO 92 02543 A (CYTEL CORP; SANDOZ LTD (CH); SANDOZ AG (DE)), 20 February 1992

The application lacks unity under the terms of PCT Rule 13.1 for the following reasons:

The general inventive concept, linking the contents of claims 1-20 is defined as peptide analogues (replacing at least one peptide bond by a pseudopeptide bond (ψ) and/or at least one amino acid by a non-proteinogenic amino acid) defined in that they are the result of a peptide/protein parent which is capable of interacting with CMH molecules and their use in the prevention or treatment of diseases involving a cell-mediated immune response. This concept is not novel in the light of document D1 which describes novel peptides which bind the major histocompatibility complex (CMH) and modulate the immune response (page 1, lines 1-3). These peptides are

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: II, IV

able to block the activation of specific T-cells and the immune response *in vitro* and *in vivo* (page 3, lines 13-15, 25-33). These peptides are modified, *inter alia*, by the replacement of the peptide bond, or by $\psi(\text{CH}_2\text{NH})$ or $\psi(\text{COCH}_2)$ (page 7, lines 8-9 and 13-23), for example, or by the introduction of non-natural amino acids (= non-proteinogenic) (page 6, lines 24-30). Moreover the goal is the same as in the present application i.e. to bind the CMHs and to block the antigen activation which is dependent on the T-lymphocytes (page 15, lines 5-7). These peptides are used to prevent or treat auto-immune diseases (page 16, lines 1-14) such as, for example, rheumatoid arthritis (page 15, lines 19-27). These diseases are considered to be diseases involving a cell-mediated immune response within the meaning of this application (c.f. page 19, lines 31-37 and Table A).

This is why, the concept defined above cannot serve as a link between the contents of Claims 1-20.

As a result, the content of Claims 1-20 comprises 3 distinct inventions comprising the following technical features (underlined) representing their contribution to the prior art:

Invention 1: Claims 1-6 (in part), 7, 10-20 (in part)

Mart 1 7-35 peptide analogues; use thereof for preparing a medicine; pharmaceutical compositions, diagnosis, vaccine complexes containing them, antibodies against the above analogues and methods and kit for using these analogues.

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: II, IV

Invention 2: Claims 1-6 (in part), 8, 10-20 (in part)

M58-66 peptide analogues; use thereof for preparing a medicine; pharmaceutical compositions, diagnosis, vaccine complexes containing them, antibodies against the above analogues and methods and kit for using these analogues.

Invention 3: Claims 1-6 (in part), 9, 10-20 (in part)

NEF 84-92 and GAG 77-85 peptide analogues; use thereof for preparing a medicine; pharmaceutical compositions, diagnosis, vaccine complexes containing them, antibodies against the above analogues and methods and kit for using these analogues.

This is why the requirement for unity of invention (PCT Rule 13.1) has not been observed in as far as there is no technical relationship between the subjects of the following groups of dependent claims involving one or more of the same or corresponding technical features under the terms of PCT Rule 13.2.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/FR 98/00923

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	7-9	YES
	Claims	1-6, 10-20	NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-20	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-20	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

1. Reference is made to the following documents:

D1: WO 92 02543 A (CYTEL CORP; SANDOZ LTD (CH); SANDOZ AG (DE)), 20 February 1992

D2: BENKIRANE, NADIA ET AL: "Exploration of requirements for peptidomimetic immune recognition. Antigenic and immunogenic properties of reduced peptide bond pseudopeptide analogues of a histone hexapeptide" J.BIOL. CHEM. (1996), 271(52), 33218-33224.

D3: GUICHARD, GILLES ET AL: "Efficient binding of reduced peptide bond pseudopeptides to major histocompatibility complex class 1 molecule" J.BIOL. CHEM. (1995), 270(44), 26057-9.

D4: WO 95 29193 A (US HEALTH). 2 November 1995.

1. Novelty (PCT Article 33(2)):

1.1 D1 describes the use of novel peptides which bind the major histocompatibility complex (CMH) and modulate the immune response (page 1, lines 1-3). These peptides are able to block the activation of specific T-cells (page 15, lines 5-9) and *in vitro* and *in vivo* immune response (page 3, lines 13-15, 25-33). These peptides are modified, *inter alia*, by the replacement of the peptide bond, either by $\psi(\text{CH}_2\text{NH})$ or $\psi(\text{COCH}_2)$ (page 7, lines 8-9 and 13-23), for

example, or by the introduction of mimetic amino acids(= non-proteinogenic, non-natural) (page 6, lines 24-30). These peptides are used for preparing a medicine or pharmaceutical compound in an acceptable vehicle (page 16, 27-36) to prevent (page 18, lines 15-23) or treat (page 18, lines 1-14) auto-immune diseases (page 16, lines 1-14) as, for example, rheumatoid arthritis (page 15, lines 19-27). These diseases are considered to be diseases involving a cell-mediated immune response as defined on page 19, lines 31-37 and in Table A of this application. Moreover the goal is the same as in the present application i.e. to bind the CMHs and to block the antigen activation which is dependent on the T-lymphocytes (page 15, lines 5-7) by the use of the peptides as antagonists. The use of these peptides in the diagnostic methods (page 18, lines 24-34) is also mentioned. As a result, the contents of Claims 1-4, and 10-11 are not novel.

1.2 The content of Claims 5 and 6 is defined by the method for obtaining the product ("product by process"). Such a formulation is not authorised, as it seems possible to define the subject of the claim in more concrete terms, such as, for example, by using structural features such as those in Claim 1. The fact that a peptide is chosen using a specific screening method, does not make this product any different from a peptide whose capacity to form complexes, inter alia, had been determined by another method. This is why the content of Claims 5 and 6 are not novel in relation to D1.

1.3 In the light of D2 and D3 which both describe the use of peptide analogues which bind to the CMH and which are used to obtain a vaccine (D2 and D3: Summary, last sentence), the content of Claim 12 is not novel.

1.4 The simple fact of using peptide analogues in

pharmaceutical compositions, vaccines, known diagnostic methods or kits or in the form of binary or ternary complexes, is not enough to make the content of these claims novel. The content of Claims 12-20 might be considered to be novel on the condition that the peptide analogues are novel.

2. Inventive Step

2.1 Document D1, which is considered to be the closest prior art, describes peptide analogues characterised in that they have at least one modified peptide bond and/or at least one non-natural amino acid in relation to the parent peptide. These peptides are able to interact with the CMH molecules and are used to prevent, diagnose and treat diseases involving a cell-mediated immune response. The aim is to bind the CMHs and to block the activation of the antigen dependent on the T-lymphocytes (page 15, lines 5-7). These peptide analogues are used to prevent or treat auto-immune diseases (page 16, lines 1-14) such as, for example, rheumatoid arthritis (page 15, lines 19-27).

The difference between D1 and the present application is in the use of the peptide analogues for the treatment or prevention of diseases other than rheumatoid arthritis, involving a cellular immune response.

In the light of D1, the problem to be resolved by this invention could be to find new applications for these peptide analogues by modifying the parent peptides involved in other diseases.

The solution proposed in this application is the use of peptide analogues of the parent peptides involved in melanoma or the viral or retroviral infections.

It is clear that diseases other than rheumatoid arthritis

involve a CMH/peptide/T-receiver interaction, such as cancers or viral diseases. It would be evident to target diseases such as tumours, AIDS or viral diseases in which the cell immunity in the disease mechanism is part of common general knowledge in the field. The choice of cancer or viral diseases among a certain number of diseases in which the cell-mediated immune response plays a part, does not involve in itself any inventive step, as shown in document D1. D1 suggests using this approach for the flu virus, using a portion of the influenza protein envelope (hemagglutinin) and mentions its possible use in order to modulate the specific antigen immune response which could be associated with the illness (page 2, last paragraph). In reading D1, it would seem obvious to a person skilled in the art to apply a strategy to treat auto-immune diseases and different diseases in as much as they involve a cellular immune response.

As for the choice of the parent peptide itself, it is based on what has been described in the prior art, such as the use of MART-1, for example (cf. D4: Summary). Once the disease has been targeted, the choice of the parent peptide is arbitrary among the peptides in which an interaction with CMH in these diseases has been demonstrated, which also does not involve any particular inventive step.

This is why, taking into account the information contained in D1 and the common general knowledge in the field, it seems obvious to select as alternatives to diseases involving a cell-mediated immune response such as melanoma (MART-1), the flu virus (M matrix protein), or AIDS (NEF and GAG), and consequently the corresponding parent peptides. This is why the contents of Claims 7-9 do not involve an inventive step.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR98/00923

VI. Certain documents cited

1. Certain published documents (Rule 70.10)

Application No. Patent No.	Publication date (day/month/year)	Filing date (day/month/year)	Priority date (valid claim) (day/month/year)
-------------------------------	--------------------------------------	---------------------------------	---

See Supplemental Box

2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

Kind of non-written disclosure	Date of non-written disclosure (day/month/year)	Date of written disclosure referring to non-written disclosure (day/month/year)
--------------------------------	--	---

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR 98/00923

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: VI

The priority document for this application was not available during the establishment of this International Preliminary Examination Report. As a result, this examination is based on the assumption that all the claims have the right of priority from the date of filing of priority document (21 November 1997). If it later proves that this is not the case, the following patent application (PCT Rule 70.10), cited in the International Search Report, could become pertinent in order to establish if the subject of this demand fulfils the requirements of PCT Article 33(1).

Application No. Patent No.	Date of Publication (day/month/year)	Date filed (day/month/year)	Date of priority (valid claim) (day/month/year)
WO 97 34613A	25 September 1997	17 March 1997	19 March 1996

VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

1. The formulation "excepting retro or retro-inverso" (Claim 1) is not clear under the terms of PCT Article 6, as we do not know if the peptide can have a retro or retro-inverso modification in addition to the peptide bond modification or if on the contrary, the peptide can have all the modifications cited except "retro or retro-inverso".
2. The content of Claim 12 is not clear and complete enough for a person skilled in the art to be able to carry it out (PCT Article 5). The composition of the vaccine and what it should contain in order to induce neutralising antibodies to be produced is not described. Moreover, there is no indication in the application that these peptides induce a neutralising antibody response. In addition, it seems that no instructions concerning the selection of the adequate peptide for obtaining a vaccine is described in this application. This implies therefore that all candidate peptides should be tested, which calls for an unreasonable number of experiments.
3. The modifications of parent peptides cited in Claims 3 and 4 are not sufficiently described (PCT Article 5) to be reproduced by a person skilled in the art as this application does not give enough information on the synthesis of the components containing modifications other than those described in the examples, such as, inter alia, the tetrazole or oxirane bond.

VIII. Certain observations on the international application

- 4.1 a) The term "agonist" or "antagonist" used in Claims 10 and 12 is a "functional" definition of a compound, it is not characterised by its structure but by its effect. This type of definition does not concern a tangible component or group of components, but a multitude of products which could have quite different chemical compositions. This is why this term does not clearly define the subject of Claim 12 and is therefore Contrary to the requirements of PCT Article 6.
- b) This application does not contain, and this takes into account the general common knowledge in the field, a technical concept which can be generalised and make the multitude of alternatives covered by this "functional" definition accessible to a person skilled in the art. The application does not describe an example of an agonist compound which can be used in a vaccine. There is no clearly mentioned compound or "design" method for a person skilled in the art to use in order to achieve the desired effect. As a result, the subject of Claim 12 is considered to be an invitation to undertake a programme of research which cannot be carried out without an unreasonable number of experiments. As a result, the subject of Claim 12 is not sufficiently described under the terms of PCT Article 5.
- 4.2 The term "in part" is vague (PCT Article 6) as it does not define any limit or refer to any standard.
5. The term "particularly" used in Claims 3, 5-10, 13, 15, 19-20 does not introduce a limiting effect on the scope of the claim, which leads to the

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/FR 98/00923

VIII. Certain observations on the international application

conclusion that the features which follow such an expression should be considered to be entirely optional (PCT Article 6).